

# Взаємозв'язок стану системи гормон росту/ростові чинники, рівнів вітаміну D та показників зросту в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку

О.В. Большова<sup>1</sup>,  
Н.М. Музь<sup>1</sup>,  
Д.А. Кваченюк<sup>1</sup>,  
М.О. Ризничук<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

<sup>2</sup>ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

**Резюме. Мета** — вивчити взаємозв'язок стану системи гормон росту/ростові чинники, рівнів вітаміну D (віт. D) і показників зросту в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), запропонувати оптимальну схему корекції затримки росту. **Матеріал і методи.** Обстежено 34 дитини (14 дівчаток і 20 хлопчиків) із затримкою росту (середній вік —  $6,95 \pm 0,46$  року), які при народженні мали ознаки ЗВУР. Симетричний тип ЗВУР виявили в 15 пацієнтів (44,2%), асиметричний тип — у 19 пацієнтів (55,8%). Рівень гормону росту (ГР) в плазмі крові (нг/мл) визначали хемілюмінесцентним методом на аналізаторі Immulate 2000 (США) за допомогою стандартної тест-системи GRH («Siemens», США). Рівні інсуліноподібного чинника росту-1 (ІЧР-1), зв'язуючий білок-3 інсуліноподібного чинника росту (ІЧР-3Б-3) в плазмі крові визначали імуноферментним методом; рівень 25-гідроксикальциферолу (25(OH)D) — імунохемілюмінесцентним методом. **Результати.** Усі пацієнти мали достатній стимульований викид ГР ( $>10$  нг/мл), однак, дефіцит росту був значним (мінус  $2,83 \pm 0,12$  SDS). Суттєве зниження рівнів ІЧР-1 та ІЧР-3Б-3 спостерігали у всіх дітей із ЗВУР, більш значне в пацієнтів з асиметричним типом захворювання, ніж зі симетричним типом ЗВУР ( $p=0,05$  і  $p<0,05$  відповідно). Недостатність віт. D встановлено в 16 обстежених (47,06%), а дефіцит віт. D — у 18 дітей (52,94%). Не встановлено суттєвих відмінностей між показниками віт. D у дівчаток та хлопчиків з ознаками ЗВУР ( $51,79 \pm 3,38$  і  $48,36 \pm 2,86$  нмоль/л відповідно,  $p>0,05$ ). Кореляційного зв'язку між масою тіла пацієнтів зі ЗВУР і вмістом віт. D не виявлено ( $r=0,03$ ). У пацієнтів зі симетричною формою ЗВУР рівень віт. D був суттєво нижчим і становив  $44,1 \pm 3,2$  нмоль/л, а серед дітей з асиметричною формою —  $54,2 \pm 2,56$  нмоль/л ( $p<0,05$ ). Показано прямий зв'язок між вмістом віт. D і SDS ІЧР-1 ( $r_{xy}=+0,45$ ,  $p<0,05$ ), віт. D і зростом ( $r_{xy}=+0,52$ ,  $p<0,05$ ) у пацієнтів із симетричним типом ЗВУР. У групі пацієнтів з асиметричним типом ЗВУР також виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем віт. D і SDS ІЧР-1 ( $r_{xy}=+0,36$ ,  $p<0,05$ ),

## Оригінальні дослідження

між рівнем віт. D і ростом ( $r_{xy}=+0,38$ ,  $p<0,05$ ). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом віт. D і SDS ІЧР-3Б-3 ( $r_{xy}=+0,53$ ,  $p<0,05$ ). Комбіноване лікування препаратами рекомбінантного ГР (рГР) в дозі 0,05 мкг/кг і віт. D (відповідно до наявності недостатності/дефіциту віт. D — 1000 МО або 2000 МО) приводило до вірогідного прискорення швидкості росту ( $p<0,05$ ). **Висновки.** Діти з низькорослістю внаслідок ЗВУР мають суттєве зниження довжини та маси тіла при народженні та зберігають суттєвий дефіцит росту в препубертатному віці навіть на тлі збереженої соматотропної функції. Дефіцит росту асоціюється зі значним зниженням рівнів ІЧР-1 та ІЧР-3Б-3. Недостатність віт. D встановлено в 16 обстежених (47,1%), а дефіцит віт. D — у 18 дітей (52,9%). Встановлено прямий зв'язок між вмістом віт. D та SDS ІЧР-1, віт. D і SDS ІЧР-3Б-3, віт. D і ростом пацієнтів. Не встановлено кореляційного зв'язку між рівнем віт. D і максимальним піком стимульованого викиду ГР. Додавання препарату віт. D у комплекс терапії сприяє вірогідному збільшенню прискорення росту цієї категорії пацієнтів. До переліку досліджень при обстеженні дітей із низькорослістю, які народилися з ознаками ЗВУР, рекомендовано включати визначення рівня віт. D у плазмі крові незалежно від типу захворювання та стану соматотропної функції.

**Ключові слова:** затримка внутрішньоутробного розвитку, гормон росту, інсуліноподібний чинник росту-1, зв'язуючий білок-3 інсуліноподібного чинника росту, вітамін D.

Затримка росту залишається однією з важливих проблем сучасної ендокринології. У значної частини пацієнтів із низькорослістю встановлено наявність порушень у системі ГР/ростові фактори, у першу чергу це стосується такого захворювання як соматотропна недостатність, за якого відбувається різке зниження ГР, ІЧР-1 і ІЧР-3Б-3. Однак, у частини пацієнтів низькорослість спостерігається на тлі збереженого або несуттєво зниженого викиду ГР при проведенні фармакологічних тестів. Однією з таких форм низькорослості є ЗВУР, яка становить приблизно 20% від усіх випадків низькорослості в дітей [1].

Наявність ЗВУР визначається у випадках, якщо в доношеного новонародженого довжина та/або маса тіла відстає на 2 стандартних відхилення ( $\leq$  мінус 2 SD) від середніх показників для гестаційного віку і статі [2]. Асиметричний тип спостерігається в 75% дітей зі ЗВУР, симетричний тип — у решти 25%.

За даними різних авторів частота ЗВУР становить від 5 до 10% усіх новонароджених дітей [3, 4]. Середній європейський рівень ЗВУР становить 6,2% від усіх новонароджених. За даними Campisi S.C. та співав. (2019) у всьому світі 16% дітей народжуються з ознаками ЗВУР (від 7% у промислово розвинутих країнах до 41,5% у Південній Азії) і мають негативні наслідки для здоров'я та розвитку [5].

Більшість дітей наздоганяють дефіцит росту протягом перших двох років життя, однак 10-15% пацієнтів за невідомих причин не мають так званого «наздоганяючого росту» (catch-up growth) та залишаються низькорослими ( $\leq$  мінус 2 SDS) і в дорослому віці [6].

З'ясування характеру соматотропної функції в таких дітей і визначення груп пацієнтів зі ЗВУР, які потребують лікування рГР, важливо не тільки для корекції росту, а й для запобігання таких метаболічних негативних наслідків, як серцево-судинні захворювання, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2-го типу, порушення розвитку нервової системи і когнітивні порушення [7].

Останні дослідження показали, що дефіцит віт. D у матері значно підвищує ризик виникнення затримки внутрішньоутробного розвитку в дитини [8, 9]. Не можна виключити, що дефіцит віт. D може впливати на зростання дитини після народження. Проведені клінічні дослідження свідчать про високу частоту гіповітамінозу D в осіб зі соматотропною недостатністю і важливість проведення подальших досліджень [10, 11]. Однак, відсутні дані про вміст віт. D у крові дітей зі ЗВУР через певний час після народження, вплив віт. D на вісь ГР/ростові фактори та показники зросту в таких пацієнтів.

Особливий інтерес заслуговує група пацієнтів, які зберігають суттєве відставання в рості на тлі зниження рівнів ІЧР-1 та нормального стимульованого викиду ГР. Вісь ГР/ІЧР-1 є ключовим ендокринним механізмом, що регулює лінійний ріст у дітей [12].

У крові ІЧР-1 переважно зв'язаний з ІЧР-ЗБ-3, а сам бінарний комплекс зв'язується з кислотно-лабільною субодиноцею з утворенням потрійного комплексу. За відсутності кислотно-лабільної субодиноці рівні ІЧР-1 і ІЧР-ЗБ-3 у сироватці крові помітно знижуються [13].

Пацієнти зі ЗВУР є гетерогенною групою, які потребують дуже ретельного обстеження та індивідуального підходу до терапії [6]. Вивчення цих питань має суттєве наукове і практичне значення, що і зумовило напрям нашого дослідження.

**Мета роботи** — вивчення взаємозв'язку стану системи гормон росту/ростові фактори, рівнів віт. D та показників зросту в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку, розроблення оптимальної схеми корекції затримки росту.

## Матеріал і методи

У відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» обстежено 34 дитини (14 дівчаток і 20 хлопчиків, середній вік —  $6,95 \pm 0,46$  року) із затримкою росту, які при народженні мали ознаки ЗВУР. Симетричний тип ЗВУР (маса і довжина тіла при народженні менша, ніж мінус 2 SD) виявили в 15 дітей (44,1% від загальної кількості), асиметричний тип (маса тіла або довжина тіла при народженні менша, ніж мінус 2 SD) — у 19 пацієнтів (55,9%). На момент обстеження всі пацієнти знаходились у стані еутиреозу.

Для вивчення показників фізичного розвитку використовували антропометричні методи (вимірювання росту за допомогою стадіометра «System Dr. Keller J.» («Dr. Keller», Німеччина) та маси тіла (МТ) — за допомогою електронних вагів BC-587 («Tanita», Японія). Коефіцієнт стандартного відхилення (standard deviation score, SDS) визначали для росту та МТ за допомогою перцентильних кривих росту та маси тіла, які отримані на основі даних антропометричних обстежень здорових дітей різного віку окремо для кожної статі [14].

Швидкість росту (ШР) розраховували за формулою:

$$\text{ШР (см/рік)} = (\text{ріст}_1 - \text{ріст}_2) / (\text{хронологічний вік}_1 - \text{хронологічний вік}_2), \text{ де:}$$

$\text{ріст}_1$  — ріст дитини на момент реального виміру;

$\text{ріст}_2$  — ріст дитини на момент попереднього виміру, але не раніше ніж за 6 місяців;

$\text{хронологічний вік}_1$  — вік на момент реального виміру;

$\text{хронологічний вік}_2$  — вік на момент попереднього виміру, але не раніше ніж за 6 місяців.

Розрахунок SDS швидкості росту здійснювали за формулою:

$$\text{SDS швидкості росту} = (y - Y) / \text{SD}, \text{ де:}$$

$y$  — швидкість росту між хронологічним віком2 і хронологічним віком1;

$Y$  — середня швидкість росту для даної статі та середнього хронологічного віку;

SD — стандартне відхилення росту для цієї статі та середнього хронологічного віку.

Для визначення кісткового віку використовували атлас W.W. Greulich, S.P. Pyle [15]. Статевий розвиток оцінювали за J.M. Tanner [16].

Діагностика соматотропної недостатності ґрунтувалась на дослідженні фонового значення, піку викиду ГР на тлі фармакологічної стимуляції (проби з клонідіном та інсуліном). Клінічними показаннями до проведення стимуляційних проб були: зниження швидкості лінійного росту ( $y$  середньому менше, ніж на 4 см/рік) та відставання в рості  $\geq 2$  SDS від нормального значення росту для відповідного віку та статі, затримка кісткового віку не менше ніж на 2 р. За норму стимульованої секреції ГР при стандартних пробах вважали рівні 10 нг/мл та вище.

Рівень ГР визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу на імунохімічній системі «Immulate 2000XPi» («Siemens», США), рівні ІЧР-1 і ІЧР-ЗБ-3 — імуноферментним методом, рівень 25-гідроксикальциферолу (25(OH)D) — імунохемілюмінесцентним методом, рівні ТТГ, вільного  $T_4$  і вільного  $T_3$  — хемілюмінесцентним методом.

Оцінку результатів здійснювали відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів (2011): дефіцит віт. D — вміст 25(OH)D становить  $< 20$  нг/мл ( $< 50$  нмоль/л); недостатність

## Оригінальні дослідження

віт. D — вміст 25(OH)D — 21-29 нг/мл (51-75 нмоль/л); нормальний вміст віт. D — вміст 25(OH)D — 30-100 нг/мл (76-250 нмоль/л); надлишок віт. D — вміст 25(OH)D >100 нг/мл (>250 нмоль/л). Значення виражали в SDS відповідно до віку і статі.

Для лікування низькорослості застосовували генно-інженерні препарати людського рГР, зареєстровані в Україні, у дозі 0,05 мг/кг на добу. Для комбінованого лікування призначали препарати віт. D: при дефіциті 25(OH)D починали з дози 2000 МО/добу протягом 6 місяців для досягнення рівня >75 нмоль/л із переходом на підтримувальну терапію в дозі 1000 МО/добу; при недостатності 25(OH)D починали з дози 1000 МО/добу протягом 6 місяців для досягнення рівня >75 нмоль/л.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою програми Microsoft Excel 2010 та IBM SPSS Statistic версія 22. Результати представлені у вигляді середніх значень (M) та їх стандартної похибки ( $\pm m$ ). Статистичну вірогідність оцінювали за параметричним критерієм Ст'юдента. Різницю між результатами вважали вірогідною при  $p < 0,05$ ; при  $0,05 < p < 0,1$  відзначали тенденцію до вірогідності. Для номінальних змінних взаємозв'язок розраховували за допомогою критерію Пірсона ( $\chi^2$ ). Для оцінки ризиків використовували показник OR — «відношення шансів» та RR — «відносний ризик» їх довірчий інтервал 95% (CI) і значення (p). Кореляційні зв'язки між показниками оцінювали за допомогою коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона (r).

Усі дослідження виконано з дотриманням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень і положень, етичних принципів та рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладених у Белмонтській доповіді. Дизайн дослідження передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги до особистості хворого, концепцію інформованої згоди, врахування переваг користі над ризиком шкоди й інших етичних принципів щодо людей, які були суб'єктами досліджень.

## Результати та обговорення

При обстеженні дітей з ознаками ЗВУР нами встановлено наявність суттєвого відставан-

ня в рості — середній показник SDS росту на момент обстеження становив мінус  $2,83 \pm 0,12$  SDS. Не виявлено суттєвої різниці між показниками росту та маси тіла в дітей із симетричною та асиметричною формами на момент обстеження ( $p > 0,05$ ). Також не виявлено кореляційного зв'язку між масою тіла та довжиною тіла при народженні в дітей зі ЗВУР і рівнем віт. D ( $r_{xy} = +0,03$ ). У всіх обстежених рентген-вік суттєво не відрізнявся від паспортного.

Низькорослість у дітей та підлітків зі ЗВУР приблизно в 30% випадків супроводжується дефіцитом ГР, однак більшість із них (70%) мають нормальну соматотропну функцію [17, 18]. Можливою причиною постнатальної затримки росту в цих дітей є зниження чутливості рецепторів до ГР, зниження біологічної активності ГР, зниження чутливості до ІЧР-1 або інше.

У нашому дослідженні за результатами функціональних тестів у всіх дітей встановлено наявність нормального піку викиду ГР (>10 нг/мл), однак дефіцит росту був значним як при симетричній, так і при асиметричній формі захворювання, що відповідало помірно-му/різкому відставанню в рості згідно класифікації ВООЗ [14].

У всіх обстежених дітей спостерігали зниження рівня ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3 в сироватці крові, що узгоджується з даними інших дослідників [19, 20]. Суттєве зниження рівнів ІЧР-1 і ІЧР-ЗБ-3 спостерігали у всіх дітей зі ЗВУР, однак, у пацієнтів з асиметричним типом захворювання дефіцит ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3 був більш значним ніж при симетричному ( $p = 0,05$  і  $p < 0,05$  відповідно) (табл. 1).

Низка дослідників вважає, що ІЧР-1 впливає як на внутрішньоутробний, так і на постнатальний зріст, а дефекти секреції та впливу ІЧР-1 пов'язані із затримкою внутрішньоутробного розвитку [21]. Експериментальні дослідження показали, що пригнічення продукції ІЧР-1 у печінці приводило до затримки внутрішньоутробного розвитку, однак постнатальний ріст був нормальним [22, 23]. Вважають, що, ймовірно, ГР індукував локальну продукцію ІЧР-1 та ІЧР-ЗБ-3, а потім підтримував рівень ІЧР-1 у крові. Однак, у наших дослідженнях у більшості дітей зі ЗВУР спостерігали адекватний пік

**Таблиця 1.** Антропометричні показники, рівні вітаміну D, ІЧР-1 і ІЧР-3Б-3 в дітей із різними формами ЗВУР ( $M \pm m$ )  
**Table 1.** Anthropometric values, levels of vitamin D, IGF-1 and IGF-SB-3 in children born with different types of small for gestational age (SGA) ( $M \pm m$ )

Показники Indicators	Всього Total (n=34)	Симетрич- ний тип Symmetric type (n=15)	Асиметрич- ний тип Asymmetric type (n=19)
Довжина при народженні (SDS) Length at birth, SDS	-2,10±0,06	-2,20±0,09	-2,02±0,08
Маса при народженні (SDS) Birth weight, SDS	-1,95±0,10	-2,30±0,12	-1,68±0,13
Ріст при обстеженні (SDS) Height during examination, SDS	-2,83±0,12	-2,66±0,14	-2,96±0,19
Маса тіла при обстеженні (SDS) Body weight during examination, SDS	-2,12±0,14	-2,27±0,21	-2,04±0,19
Рентген-вік (роки) Bone age, years	4,74±0,37	4,51±0,52	5,02±0,53
25(ОН)D (нмоль/л) 25(ОН)D, nmol/l	50,60±2,27	44,10±3,20	54,20±2,56*
ІЧР-1 (SDS) IGF-1, SDS	-1,50±0,08	-1,34±0,14	-1,62±0,10**
ІЧР-3Б-3 (SDS) IGF-BP-3, SDS	-1,19±0,07	-1,00±0,14	-1,32±0,07*
Максимальний пік стимульованого викиду ГР (нг/мл) Maximum peak of stimulated GH release, ng ml	15,60±0,79	15,43±1,31	15,70±1,01

Примітка. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p = 0,05$ .

Note. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p = 0,05$ .

викиду ГР, який не приводив до нормалізації постнатального росту на тлі різко знижених рівнів ІЧР-1 та ІЧР-3Б-3.

Взаємозв'язок між віт. D і системою ГР/ростові фактори є складним і залишається нез'ясованим. Показано, що віт. D здатен підвищувати рівні ІЧР-1 і ІЧР-3Б-3 у здорових осіб [24]. Після лікування дефіциту віт. D у дітей прискорюється лінійний зріст, що може свідчити про зв'язувальну роль віт. D між проліферативними клітинами хряща ростової пластини та системою ГР/ростові фактори [25].

Нами встановлено, що рівень віт. D у плазмі крові в дітей з ознаками ЗВУР у цілому по групі

становив  $51,05 \pm 3,35$  нмоль/л. Недостатність віт. D встановлено в 16 дітей (47,1% від загальної кількості), а його дефіцит — у 18 дітей (52,9%). Не встановлено суттєвих відмінностей між показниками віт. D у дівчаток і хлопчиків з ознаками ЗВУР ( $51,79 \pm 3,38$  і  $48,36 \pm 2,86$  нмоль/л відповідно,  $p > 0,05$ ).

Не виявлено кореляційного зв'язку між масою тіла пацієнтів зі ЗВУР і вмістом віт. D ( $r = 0,03$ ). Однак, встановлено, що SDS росту в групі дітей з асиметричним типом ЗВУР слабо корелює з вмістом віт. D ( $r = 0,38$ ).

Рівень віт. D вірогідно відрізнявся в залежності від форми ЗВУР: при симетричній він становив  $44,1 \pm 3,2$  нмоль/л, а при асиметричній —  $54,2 \pm 2,56$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ).

Результати R. Chowdhury та співавт. (2020) не підтверджують гіпотезу про зв'язок дефіциту віт. D із затримкою лінійного росту [26]. Однак, проведений нами кореляційний аналіз показав прямий зв'язок між вмістом віт. D і SDS ІЧР-1 ( $r_{xy} = +0,45$ ,  $p < 0,05$ ), зростом ( $r_{xy} = +0,52$ ,  $p < 0,05$ ) у дітей зі симетричним типом ЗВУР (рис. 1 і 2). У групі пацієнтів з асиметричним типом ЗВУР також виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем віт. D і SDS ІЧР-1 ( $r_{xy} = +0,36$ ,  $p < 0,05$ ), рівнем віт. D і ростом ( $r_{xy} = +0,38$ ,  $p < 0,05$ ).

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом віт. D і SDS ІЧР-3Б-3 в цілому по групі ( $r_{xy} = +0,53$ ,  $p < 0,05$ ).

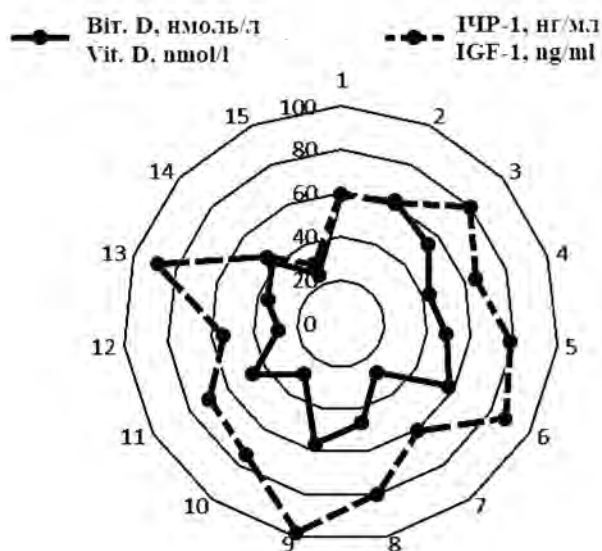
При симетричному типі ЗВУР шанси мати недостатність віт. D у 3,6 раза вищі порівняно з асиметричним (OR=3,3; 95% CI 0,8-15,8). Ризик дефіциту віт. D при симетричному типі ЗВУР у 2 рази вище, ніж при асиметричному (RR=2,0; 95% CI 0,9-3,9, Se=63%, Sp=69%).

Результати клінічних досліджень свідчать про високу частоту гіповітамінозу D в осіб зі соматотропною недостатністю і необхідність проведення подальших досліджень [27, 28].

У нашому дослідженні була створена група порівняння для вивчення вмісту віт. D у 52 дітей із підтвердженою класичною соматотропною недостатністю. Середній рівень 25(ОН)D у цілому по групі становив  $51,95 \pm 3,96$  нмоль/л (у хлопців —  $45,56 \pm 4,39$  нмоль/л, мінус  $2,17 \pm 0,2$  SD, у дівчаток —  $61,39 \pm 7,2$  нмоль/л, мінус  $2,62 \pm 0,19$  SD). Найбільший ступінь відставання в рості спостерігався при недостатньому рівні віт. D. Таким чином, різке



## Оригінальні дослідження



**Рис. 1.** Кореляційний взаємозв'язок між рівнем вітаміну D і ІЧР-1.

Примітка.  $r_{xy}=+0,45$ .

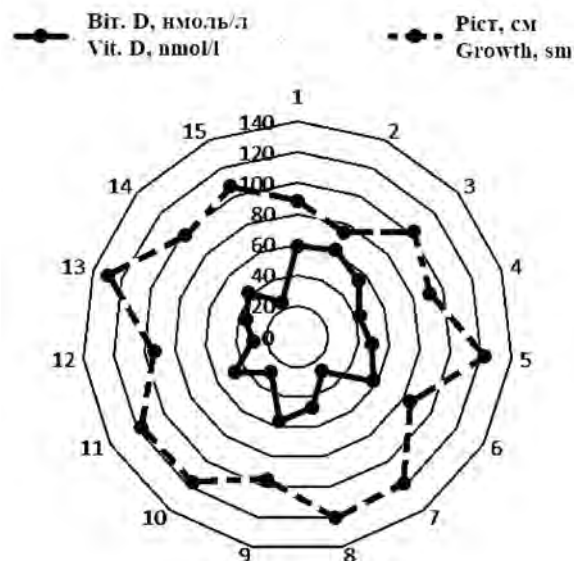
**Fig. 1.** Correlation between vitamin D and IGF-1 levels

Note.  $r_{xy}=+0.45$ .

відставання в рості в дітей як зі ЗВУР (із нормальним викидом ГР), так і зі соматотропною недостатністю (зі зниженим викидом ГР) асоціюється з дефіцитом/недостатністю віт. D на тлі різкого зниження показників ІЧР-1 і ІЧР-ЗБ-3.

Амері Р. та співав. (2013) встановили, що віт. D здатен збільшувати рівень ІЧР-1 у дорослих зі соматотропною недостатністю [29]. Тому не можна виключити, що довготривалий дефіцит віт. D має певний вплив на пренатальний зріст дитини і на його подальше зростання через модуляцію рівнів ІЧР-1 і ІЧР-ЗБ-3 (рівні останніх залишаються в таких осіб зниженими протягом тривалого часу). Отримані результати свідчать про доцільність визначення рівня віт. D у дітей, які народилися з ознаками ЗВУР, незалежно від форми захворювання та рівня ГР, а також включення препарату віт. D у протокол лікування таких пацієнтів.

Згідно з рекомендаціями Міжнародних товариств дитячої ендокринології та Товариства досліджень гормону росту (International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society), пацієнтам при низькорослості зі ЗВУР рекомендовано лікування препаратами рГР незалежно від рівня ендогенного ГР [30].



**Рис. 2.** Кореляційний взаємозв'язок між рівнем вітаміну D і зростом.

Примітка.  $r_{xy}=+0,52$ .

**Fig. 2.** Correlation between vitamin D level and growth.

Note.  $r_{xy}=+0.52$ .

На сьогодні, існує багато модифікованих препаратів рГР і способів їхнього застосування при лікуванні низькорослості, проте, не завжди можна досягти очікуваних результатів, не визначені оптимальні схема лікування і доза препарату, не вказані причини затримки росту [31]. Особливо це стосується пацієнтів зі збереженою соматотропною функцією. За невизначених обставин частина дітей із нормальними показниками стимульованого викиду ГР (до 15-20% від загальної кількості) не мають «наздоганяючого росту» і зберігають дефіцит росту навіть у дорослому віці [32].

Використання тільки препаратів рГР не дає максимально можливої прибавки росту пацієнтів, а додавання препаратів віт. D дозволяє незалежно від стану соматотропної функції гіпофізу підвищити швидкість росту даної категорії пацієнтів і досягти цільового фінального росту.

У наших попередніх дослідженнях показана ефективність лікування пацієнтів зі ЗВУР препаратами рГР [33, 34]. Однак, оскільки в більшості обстежених встановлено недостатність або дефіцит віт. D — таким пацієнтам у курс лікування був доданий препарат віт. D залежно від результатів аналізу (1000 або 2000 МО відповідно). Через 6 міс. комбінованого лікування препаратами рГР

та віт. D спостерігалось збільшення швидкості росту на 0,7 см/міс. ( $p < 0,05$ ). Отже, прибавка в рості вже через 6 міс. на тлі додавання препарату віт. D становила  $5,82 \pm 0,24$  см (для порівняння, прибавка в рості тільки на тлі лікування рГР становила  $5,02 \pm 0,29$  см ( $p < 0,05$ )) (табл. 2) [35]. Лабораторно це виявлялось як підвищенням рівня віт. D, так і підвищенням рівня ІФР-1 (останній є загальновизнаним маркером ефективності лікування).

**Таблиця 2.** Показники ефективності комбінованого лікування (препарат рГР і препарат вітаміну D) у дітей з ознаками ЗВУР без дефіциту ГР ( $M \pm m$ )

**Table 2.** Values of the effectiveness of combined treatment (rGH and vitamin D) in children born SGA without growth hormone deficiency ( $M \pm m$ )

Показник Indicators	До лікування Before treatment (n=34)	Після 6 місяців лікування After 6 months of treatment	
		Група А Group A (n=20)	Група Б Group B (n=14)
SD росту SD height	$-2,00 \pm 0,14$	$-1,56 \pm 0,14^*$	$-1,15 \pm 0,15^{**}$
Швидкість росту (см) Growth rate, cm	$4,86 \pm 0,26$	$5,02 \pm 0,29$	$5,82 \pm 0,24^{**}$
25(ОН)D (нмоль/л) 25 (OH) D, nmol/L	$51,05 \pm 3,35$	$56,5 \pm 3,2$	$115,0 \pm 3,4^{**}$

Примітки: група А — монотерапія препаратом рГР; група Б — комбінована терапія препаратами рГР і віт. D; \* — вірогідна різниця між показниками до та після лікування ( $p < 0,05$ ); \*\* — вірогідна різниця між показниками груп А і Б ( $p < 0,05$ ).  
Notes: group A — monotherapy with rGH; group B — combined therapy with rGH and Vitamin D; \* — significant difference in indicators before and after treatment ( $p < 0,05$ ); \*\* — significant difference in indicators between groups A and B ( $p < 0,05$ ).

## Висновки

- Діти з низькорослістю внаслідок ЗВУР мають суттєве зниження довжини та маси тіла при народженні та зберігають суттєвий дефіцит росту в препубертатному віці навіть на тлі збереженої соматотропної функції гіпофізу. Дефіцит росту асоціюється зі значним зниженням рівнів ІФР-1 і ІФР-ЗБ-3 тривалий час після народження.
- Встановлено наявність гіповітамінозу D у всіх дітей препубертатного віку з низькорослістю, які народилися з ознаками ЗВУР. Недостатність віт. D встановлено у 16 об-

стежених дітей (47,1% від загальної кількості), а дефіцит віт. D — у 18 дітей (52,9%).

- Встановлено прямий зв'язок між вмістом віт. D і SDS ІФР-1, SDS ІФР-ЗБ-3 і зростом дітей зі ЗВУР. Не виявлено кореляційного зв'язку між рівнем віт. D та максимальним піком стимульованого викиду гормону росту.
- Додавання препарату віт. D у комплекс терапії дітей зі ЗВУР сприяє вірогідному прискоренню швидкості росту.
- До переліку досліджень при обстеженні дітей із низькорослістю, які народилися з ознаками ЗВУР, рекомендовано включати визначення рівня віт. D у плазмі крові незалежно від типу захворювання та стану соматотропної функції.

## Список використаної літератури

- Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res.* 1995 Nov;38(5):733-9.
- Tuzun F, Yucesoy E, Baysal B, Kumral A, Duman N, Ozkan H. Comparison of INTERGROWTH-21 and Fenton growth standards to assess size at birth and extrauterine growth in very preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Sep;31(17):2252-7.
- Jancevska A, Tasic V, Damcevski N, Danilovski D, Jovanovska V, Gucev Z. Children born small for gestational age (SGA). *Prilozi.* 2012;33(2):47-58.
- Slancheva B, Mumdzhiyev H. [Small for gestational age newborns — definition, etiology and neonatal treatment]. *Akush Ginekol (Sofia).* 2013;52(2):25-32. Bulgarian.
- Campisi SC, Carbone SE, Zlotkin S. Catch-Up Growth in Full-Term Small for Gestational Age Infants: A Systematic Review. *Adv Nutr.* 2019 Jan 1;10(1):104-11.
- Finken MJ, van der Steen M, Smeets CCJ, Walenkamp MJE, de Bruin C, Hokken-Koelega ACS, Wit JM. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications. *Endocr Rev.* 2018 Dec 1;39(6):851-94.
- Zanelli SA, Rogol AD. Short children born small for gestational age outcomes in the era of growth hormone therapy. *Growth Horm IGF Res.* 2018 Feb;38:8-13.
- Wang H, Xiao Y, Zhang L, Gao Q. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to low birth weight and small-for-gestational-age offspring. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Jan;175:146-50.
- Öcal DF, Aycan Z, Dağdeviren G, Kanbur N, Küçüközkan T, Derman O. Vitamin D deficiency in adolescent pregnancy and obstetric outcomes. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019 Nov;58(6):778-83.
- Esposito S, Leonardi A, Lanciotti L, Cofini M, Muzi G, Penta L. Vitamin D and growth hormone in children: a review of the current scientific knowledge. *J Transl Med.* 2019 Mar 18;17(1):87.
- Большова ОВ, Музы НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Рівень вітаміну D у дітей з низькорослістю внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропінемії. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2020;16(2):104-10 (Bolshova OV, Muz NM, Kvachenjuk DA, Ryznychuk MO. Vitamin D content in children with short stature due to intrauterine growth restriction against normosomatotropinemia. *International Journal of Endocrinology.* 2020;16(2):104-10. Ukrainian).
- David A, Hwa V, Metherell LA, Netchine I, Camacho-Hübner C, Clark AJ, Rosenfeld RG, Savage MO. Evidence for a continuum of genetic, phenotypic, and biochemical abnormalities in children with growth hormone insensitivity. *Endocr Rev.* 2011 Aug;32(4):472-97.
- Isik E, Haliloglu B, van Doorn J, Demirbilek H, Scheltinga SA, Losekoot M, Wit JM. Clinical and biochemical characteristics and

## Оригінальні дослідження

- bone mineral density of homozygous, compound heterozygous and heterozygous carriers of three novel IGFALS mutations. *Eur J Endocrinol*. 2017 Jun;176(6):657-67.
14. García Iníguez JA, Vázquez-Garibay EM, García Contreras A, Romero-Velarde E, Troyo Sanromán R. Assessment of anthropometric indicators in children with cerebral palsy according to the type of motor dysfunction and reference standard. *Nutr Hosp*. 2017 Mar 30;34(2):315-22.
  15. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. USA: Stanford University Press; 1950. 190 pp.
  16. Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr*. 1985 Sep;107(3):317-29.
  17. Большова ОВ, Музь НМ. Порівняльна характеристика ауксологічних і гормональних показників пацієнтів із затримкою внутрішньоутробного розвитку та пацієнтів із соматотропною недостатністю. *Ендокринологія*. 2020;25(1):58-64 (Bolshova OV, Muz NM. Comparative characteristics of auxological and hormonal parameters of small for gestational age children and patients with isolated somatotrophic deficiency. *Endokrynologia*. 2020;25(1):58-64. Ukrainian).
  18. van der Steen M, Hokken-Koelega AC. Growth and Metabolism in Children Born Small for Gestational Age. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016 Jun;45(2):283-94.
  19. Iniguez G, Ong K, Bazaes R, Avila A, Salazar T, Dunger D, Mericq V. Longitudinal changes in insulin-like growth factor-I, insulin sensitivity, and secretion from birth to age three years in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov;91(11):4645-9.
  20. Ranke MB, Martin DD, Ehehalt S, Schwarze CP, Serra F, Wollmann HA, Schweizer R. Short children with low birth weight born either small for gestational age or average for gestational age show similar growth response and changes in insulin-like growth factor-1 to growth hormone treatment during the first prepubertal year. *Horm Res Paediatr*. 2011;76(2):104-12.
  21. Netchine I, Azzi S, Le Bouc Y, Savage MO. IGF1 molecular anomalies demonstrate its critical role in fetal, postnatal growth and brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;25(1):181-90.
  22. Klammt J, Kiess W, Pfäffle R. IGF1R mutations as cause of SGA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;25(1):191-206.
  23. Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Liu JL, Butler A. The somatomedin hypothesis: 2001. *Endocr Rev*. 2001 Feb;22(1):53-74.
  24. Bogazzi F, Rossi G, Lombardi M, Tomisti L, Sardella C, Manetti L, Curzio O, Marcocci C, Grasso L, Gasperi M, Martino E. Vitamin D status may contribute to serum insulin-like growth factor I concentrations in healthy subjects. *J Endocrinol Invest*. 2011 Sep;34(8):e200-3.
  25. Ciresi A, Giordano C. Vitamin D across growth hormone (GH) disorders: From GH deficiency to GH excess. *Growth Horm IGF Res*. 2017 Apr;33:35-42.
  26. Chowdhury R, Taneja S, Kvestad I, Hysing M, Bhandari N, Strand TA. Vitamin D status in early childhood is not associated with cognitive development and linear growth at 6-9 years of age in North Indian children: a cohort study. *Nutr J*. 2020 Feb 10;19(1):14.
  27. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum Dis Clin N Am*. 2012 Feb;38(1):141-60.
  28. Большова ЕВ, Ризничук МА, Кваченюк ДА. (2019). Метаболизм витамина D у детей с задержкой роста. Современная педиатрия. 2019;(7):50-7 (Bolshova EV, Ryznychuk MO, Kvacheniuk DA. Vitamin D metabolism in children with stunted growth. *Modern Pediatrics*. 2019;(7):50-7. Russian).
  29. Ameri P, Giusti A, Boschetti M, Bovio M, Teti C, Leoncini G, Ferone D, Murialdo G, Minuto F. Vitamin D increases circulating IGF1 in adults: potential implication for the treatment of GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2013 Oct 21;169(6):767-72.
  30. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar;92(3):804-10.
  31. Straetmans S, Thomas M, Craen M, Rooman R, De Schepper J; BESPEED. Poor growth response during the first year of growth hormone treatment in short prepubertal children with growth hormone deficiency and born small for gestational age: a comparison of different criteria. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2018;2018:9.
  32. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar;92(3):804-10.
  33. Muz N. SGA children: the GH/IGF-1 axis and the efficiency and safety of growth hormone therapy. In: *Endocrine abstracts, expanded edition*. 3<sup>rd</sup> European Young Endocrine Scientists Meeting. 2015 September 24-26, Modena, Italy. Bristol: Bioscientifica; 2015. p. 48.
  34. Большова ОВ, Музь НМ. Оцінка ефективності лікування пацієнтів з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку при оптимізації дози препаратів рекомбінантного гормону росту. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(5):381-5 (Bolshova OV, Muz NM. Evaluating treatment effectiveness in small for gestational age children by optimizing growth hormone dose. *International Journal of Endocrinology*. 2019;15(5):381-5. Ukrainian).
  35. Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО, винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», власник. Спосіб комбінованого лікування низькорослості у осіб препубертатного віку із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Патент України UA 143159. 10.07.2020 (Bolshova OV, Muz NM, Kvachenyuk DA, Ryznychuk MO, inventor; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», assignee. A method of combined treatment of short stature in prepubertal persons born small for gestational age. Ukraine patent UA 143159. 2020 July 10. Ukrainian).

## Взаимосвязь состояния системы гормон роста/ростовые факторы, уровней витамина D и показателей роста у детей с задержкой внутриутробного развития

Е.В. Большова<sup>1</sup>, Н.Н. Музь<sup>1</sup>, Д.А. Кваченюк<sup>1</sup>, М.А. Ризничук<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

<sup>2</sup>Высшее государственное учебное учреждение Украины «Буковинский государственный медицинский университет»

**Резюме. Цель.** Изучить взаимосвязь состояния системы гормон роста/ростовые факторы, содержания витамина D (вит. D) и показателей роста у детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), предложить оптимальную схему коррекции задержки роста. **Материал и методы.** Обследовано 34 ребенка (14 девочек и 20 мальчиков) с задержкой роста (средний возраст — 6,95±0,46 лет), которые при рождении имели признаки ЗВУР. Симметричный тип ЗВУР выявили у 15 (44,2%) пациентов, асимметричный тип — у 19 (55,8%) пациентов. Уровень гормона роста (ГР) в плазме крови (нг/мл) определяли хемилюминесцентным методом на анализаторе Immulite 2000 (США) с помощью стандартной тест-системы GRH (Siemens, США). Уровни инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), связывающий белок-3 инсулиноподобного фактора роста (ИФР-СБ-3) в плазме крови определяли иммуноферментным методом; уровень 25-гидроксикальциферола (25(OH)D) — иммунохемилюминесцентным методом. **Результаты.** Все пациенты имели достаточный стимулированный выброс ГР (>10 нг/мл), однако, дефицит роста был значительным (минус 2,83±0,12 SDS). Существенное снижение уровней ИФР-1 и ИФР-СБ-3 наблюдали у всех детей с ЗВУР, более значительное у пациентов с асимметричным типом заболевания дефицит ИФР-1 и ИФР-СБ-3 был более значительным, чем при симметричном типе ЗВУР (p=0,05 и p<0,05 соответственно). Не-



достаточность вит. D установлена у 16 обследованных (47,06%), а дефицит — у 18 детей (52,94%). Не выявлено существенных различий между показателями вит. D у девочек и мальчиков с признаками ЗВУР ( $51,79 \pm 3,38$  и  $48,36 \pm 2,86$  нмоль/л соответственно,  $p > 0,05$ ). Корреляционной связи между массой тела пациентов с ЗВУР и уровнем вит. D не выявлено ( $r = 0,03$ ). У пациентов с симметричной формой ЗВУР уровень вит. D был значительно более низким и составлял  $44,1 \pm 3,2$  нмоль/л, а среди детей с асимметричной формой —  $54,2 \pm 2,56$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). Показана прямая связь между содержанием вит. D и SDS ИФР-1 ( $r_{xy} = +0,45$ ,  $p < 0,05$ ), вит. D и ростом ( $r_{xy} = +0,52$ ,  $p < 0,05$ ) у пациентов с симметричным типом ЗВУР. В группе пациентов с асимметричным типом ЗВУР также выявлена прямая корреляционная связь между уровнем вит. D и SDS ИФР-1 ( $r_{xy} = +0,36$ ,  $p < 0,05$ ), между уровнем вит. D и ростом ( $r_{xy} = +0,38$ ,  $p < 0,05$ ). Установлено наличие прямой корреляции между уровнем вит. D и SDS ИФР-СБ-3 ( $r_{xy} = +0,53$ ,  $p < 0,05$ ). Комбинированное лечение препаратами рекомбинантного ГР (rГР) в дозе 0,05 мкг/кг и вит. D (в соответствии с наличием недостаточности / дефицита вит. D — 1000 МО или 2000 МО) способствовало достоверному повышению скорости роста ( $p < 0,05$ ). **Выводы.** Дети с низкорослостью вследствие ЗВУР имеют существенное снижение длины и массы тела при рождении и сохраняют существенный дефицит роста в препубертатном возрасте даже на фоне сохранившейся соматотропной функции. Дефицит роста ассоциируется со значительным снижением уровней ИФР-1 и ИФР-СБ-3. Недостаточность вит. D установлена у 16 обследованных (47,06%), а дефицит вит. D — у 18 детей (52,94%). Установлена прямая связь между содержанием вит. D и SDS ИФР-1, вит. D и SDS ИФР-СБ-3, вит. D и ростом пациентов. Не выявлено корреляционной связи между уровнем вит. D и максимальным пиком стимулированного выброса ГР. Добавление препарата вит. D в комплекс терапии способствует достоверному ускорению скорости роста данной категории пациентов. В перечень исследований при обследовании детей с низкорослостью, родившихся с признаками ЗВУР, рекомендуется включать определение уровня вит. D в плазме крови независимо от типа заболевания и состояния соматотропной функции.

**Ключевые слова:** задержка внутриутробного развития, гормон роста, инсулиноподобный фактор роста, связывающий белок-3 инсулиноподобного фактора роста, витамин D.

## Relationship between growth hormone / growth factors system, vitamin D level and growth values in short children born SGA

O.V. Bolshova<sup>1</sup>, N.M. Muz<sup>1</sup>, D.A. Kvachenyuk<sup>1</sup>,  
M.O. Ryznychuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

<sup>2</sup>Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovynsky State Medical University»

**Abstract. Aim.** To study the relationship between the state of the growth hormone/growth factors system, vitamin D (vit. D) levels and growth indicators in short children born SGA, to propose an optimal

scheme for correcting growth retardation. **Material and methods.**

We examined 34 children (14 girls and 20 boys) born SGA with short stature (average age —  $6.95 \pm 0.46$  years). Symmetrical SGA type was detected in 15 patients (44.2%), asymmetric type — in 19 patients (55.8%). Plasma growth hormone (GH) levels (ng/ml) were determined by the chemiluminescent method on an Immulate 2000 analyzer (USA) using a standard GRH test system (Siemens, USA). The levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1), binding protein-3 of insulin-like growth factor (IGF-BP-3) in blood plasma were determined by enzyme immunoassay; the level of 25-hydroxycalciferol (25(OH)D) — by the immunochemiluminescent method. **Results.** All patients had a sufficient stimulated GH release ( $> 10$  ng/ml), however, the growth deficit was significant (minus  $2.83 \pm 0.12$  SDS). A significant decrease in IGF-1 and IGF-BP-3 levels was observed in all SGA children, it was more significant in patients with asymmetric type of disease ( $p = 0.05$  and  $p < 0.05$ , respectively). Insufficiency of vit. D was found in 16 children (47.06%) and deficiency — in 18 children (52.94%). The level of vit. D in plasma of children born SGA as a whole on group was  $51,05 \pm 3,35$  nmol/l. No significant differences were found between the levels of vit. D in girls and boys born SGA ( $51.79 \pm 3.38$  and  $48.36 \pm 2.86$  nmol/l, respectively,  $p > 0.05$ ). There was no correlation between the body weight of SGA patients and the level of vitamin D ( $r = 0.03$ ). In patients with a symmetrical type of SGA the level of vit. D was significantly lower ( $44.1 \pm 3.2$  nmol/l) than among children with an asymmetric form ( $54.2 \pm 2.56$  nmol/l,  $p < 0.05$ ). A direct correlation between the contents of the vit. D and SDS IGF-1 ( $r_{xy} = +0.45$ ,  $p < 0.05$ ), the vit. D and growth ( $r_{xy} = +0.52$ ,  $p < 0.05$ ) in patients with symmetric type of SGA was shown. In the group of patients with asymmetric type of SGA a direct correlation was also found between the level of vit. D and SDS IGF-1 ( $r_{xy} = +0.36$ ,  $p < 0.05$ ), the vit. D and growth ( $r_{xy} = +0.38$ ,  $p < 0.05$ ). There is a direct correlation between the content of vit. D and SDS IGF-BP-3 ( $r_{xy} = +0.53$ ,  $p < 0.05$ ). Complex therapy with rGH (0.05  $\mu$ g/kg) and vit. D (according to the presence of vit. D insufficiency/deficiency — 1000 IU or 2000 IU) promotes a significant increase in the growth rate ( $p < 0.05$ ). **Conclusions.** Short children born SGA have a significant decrease in length and body weight at birth and retain a significant growth deficit in prepubertal age even against the background of preserved somatotrophic function. Growth deficiency is associated with a significant decrease in the levels of IGF-1 and IGF-BP-3. The vit. D insufficiency was found in 16 subjects (47.1%) and vit. D deficiency — in 18 children (52.9%). A direct correlation was established between the content of vit. D and SDS IGF-1, vit. D and SDS IGF-BP-3, vit. D and the growth of patients born SGA. There was no correlation between the level of vit. D and the maximum peak of stimulated release of GH. The addition of a vit. D to the complex therapy contributes to significant acceleration of the growth rate in such patients. When examining short children born SGA, it is recommended to include the determination of vit. D level in blood plasma, regardless of the type of disease and the state of somatotrophic function.

**Keywords:** small for gestational age, Growth hormone, insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor binding protein –3, vitamin D.

## Оригінальні дослідження

**Для цитування:** Большова ОВ, Музь НМ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Взаємозв'язок стану системи гормон росту/ростові фактори, рівнів вітаміну D та показників зросту в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку. *Ендокринологія*. 2021;26(1):21-30. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.21.

**Адреса для листування:** Большова Олена Василівна; evbolshova@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Большова Олена Василівна, д-р мед. наук, проф., завідувачка відділу дитячої ендокринної патології, ORCID:0000-0003-1999-6031; Музь Наталя Миколаївна, канд. мед. наук, лікар-ендокринолог дитячий відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-1562-2174; Кваченюк Дмитро Андрійович, аспірант відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-4670-2716; Ризничук Мар'яна Олександрівна, канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», ORCID: 0000-0002-3632-2138.

**Особистий внесок:** О.В. Большова — аналіз проблеми і розробка концепції статті; Н.М. Музь — обстеження пацієнтів, аналіз даних і підготовка статті; Д.А. Кваченюк — обстеження пацієнтів і аналіз даних; М.О. Ризничук — огляд літератури і аналіз даних.

**Фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

**Декларація з етики:** автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

**Стаття:** надійшла до редакції 02.02.2021 р.; перероблена 19.02.2021 р.; прийнята до друку 04.03.2021 р.; надрукована 30.03.2021 р.

**Для цитування:** Большова ЕВ, Музь НН, Кваченюк ДА, Ризничук МА. Взаимосвязь системы гормон роста/ростовые факторы, уровней витамина D и показателей роста у детей с задержкой внутриутробного развития. *Ендокринология*. 2021;26(1):21-30. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.21.

**Адрес для переписки:** Большова Елена Васильевна; evbolshova@gmail.com; ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина.

**Сведения об авторах:** Большова Елена Васильевна, д-р мед. наук, проф., заведующая отделом детской эндокринной патологии, ORCID:0000-0003-1999-6031; Музь Наталья Николаевна, канд. мед. наук, врач-эндокринолог детского отдела детской эндокринной патологии, ORCID: 0000-0002-1562-2174; Кваченюк Дмитрий Андреевич, аспирант отдела детской эндокринной патологии, ORCID: 0000-0002-4670-2716; Ризничук Марьяна Александровна,

канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0002-3632-2138.

**Личный вклад:** Е.В. Большова — анализ проблемы и разработка концепции статьи; Н.Н. Музь — обследование пациентов, анализ данных и подготовка статьи; Д.А. Кваченюк — обследование пациентов и анализ данных; М.А. Ризничук — обзор литературы и анализ данных.

**Финансирование:** статья подготовлена в рамках бюджетного финансирования Национальной академии медицинских наук Украины.

**Декларация по этике:** авторы задекларировали отсутствие конфликта интересов и финансовых обязательств.

**Статья:** поступила в редакцию 02.02.2021 г.; переработана 19.02.2021 г.; принята в печать 04.03.2021 г.; напечатана 30.03.2021 г.

**For citation:** Bolshova OV, Muz NM, Kvachenyuk DA, Ryznychuk MO. Relationship between growth hormone/growth factors system, vitamin D level and growth values in SGA children. *Endokrynologia*. 2021;26 (1): 21-30. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.21.

**Correspondence address:** Bolshova Olena Vasyliivna; evbolshova@gmail.com; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69 Vyshgorodska Street, Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Bolshova Olena Vasyliivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0003-1999-6031; Muz Nataliia Mykolaivna, Cand. Sci. (Medicine), physician-pediatric endocrinologist of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-1562-2174; Kvacheniuk Dmytro Andreevich, graduate student of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-4670-2716; Ryznychuk Mariana Alexandrovna, Cand. Sci. (Medicine), Docent of the Department of Pediatrics, Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovynsky State Medical University», Chernivtsi, Ukraine, ORCID: 0000-0002-3632-2138.

**Authors' contributions:** O.V. Bolshova — problem analysis and development of the concept of the article; N.M. Muz — examination of patients, analysis of data and preparation of an article; D.A. Kvachenyuk — examination of patients and analysis of data; M.A. Ryznychuk — review of literature on the topic and analysis of data.

**Funding:** the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

**Declaration of ethics:** authors have declared no conflict of interest and financial obligations.

**Article:** received 02 February 2021; revised 19 February 2021; accepted 04 March 2021; published 30 March 2021.